

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ПРАВАФЕН				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією				
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/>	так	°	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Згідно Наказу МОЗ України № 460 від 23.07.2015 для лікарських засобів з фіксованою комбінацією об'єм та дизайн доклінічних досліджень залежать від наявних даних щодо окремих діючих речовин, які будуть комбінуватися, а також від запланованого клінічного застосування.</p> <p>Оскільки Правафен є комбінованим лікарським засобом, що містить відомі діючі речовини, які раніше використовувались у медичній практиці як окремі лікарські засоби у тих самих лікарських формах, дозах та відповідному співвідношенні для досягнення тієї самої терапевтичної мети, дані токсикологічних та фармакологічних випробувань описані у Модулі 4 реєстраційного досяє з використанням наукових літературних джерел.</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел				
2) вторинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел				
3) фармакологія безпеки	Згідно літературних джерел				
4) фармакодинамічні взаємодії	Згідно літературних джерел				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Токсикокінетика повторних доз проводилась на щурах із застосуванням різних доз фіксованої комбінації фенотібрату/правастатину				

2) всмоктування	Згідно літературних джерел
3) розподіл	Згідно літературних джерел
4) метаболізм	Згідно літературних джерел
5) виведення	Згідно літературних джерел
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Згідно літературних джерел
7) інші фармакокінетичні дослідження	Згідно літературних джерел
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Було проведено дослідження одноразового введення комбінації фіксованих доз (КФД) фенофібрату та правастатину; повний текст підсумкового звіту «Дослідження токсичності фенофібринової кислоти та правастатину при одноразовому внутрішньовенному введенні щурам» наведено в модулі 4.2.3.1.</p> <p>Одноразове внутрішньовенне введення суміші фенофібринової кислоти та правастатину в дозі 212/60 мг/кг маси тіла призвело до смерті 2/3 самців щурів. У цих тварин смерть настала відразу після введення дози, а також спостерігалася кровотеча в легенях. У самця, який вижив, протягом 2 днів після введення дози розвинувся некроз хвоста. З огляду на спостережувану смертність, самицям щурів таку дозу не вводили.</p> <p>При застосуванні дози 106/30 мг/кг маси тіла випадків смерті не було. Клінічні ознаки включали тимчасову зміну кольору хвоста у $\frac{3}{4}$ самців. У самиць клінічні ознаки не спостерігалися, а макроскопічних змін не відзначалося ані в самців, ані в самиць. У самців і самиць, яким вводили інертну речовину, не спостерігалося смертності, клінічних ознак і макроскопічних змін.</p> <p>У кінцевому підсумку результати показали, що суміш 106 мг фенофібринової кислоти та 30 мг правастатину на кілограм маси тіла є максимальною переносимою дозою для щурів лінії Wistar, яка при внутрішньовенному введенні не спричиняла смертності та значної токсичності.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Було проведено два дослідження токсичності КФД фенофібрату/правастатину з визначенням токсикокінетики в разі багаторазового введення щурам; повний текст підсумкових звітів наведено в модулі 4.2.3.2.:</p> <p>- «Дослідження токсичності фенофібрату та правастатину щурів при багаторазовому (протягом 28 днів) пероральному введенні щурам».</p> <p>В умовах цього дослідження не було отримано доказів посилення наявних або виникнення нових токсичних ефектів після</p>

багаторазового перорального введення самцям і самицям щурів лінії Wistar суміші фенофібрату та правастатину протягом 28 днів у порівнянні з ефектами, які спостерігалися при застосуванні фенофібрату або правастатину окремо.

Незначний вплив на кількість еритроцитів, об'єм формених елементів крові та концентрацію сечовини, що спостерігався у тварин, яким вводили фенофібрат і правастатин, вважався несуттєвим для токсикологічної значущості, оскільки індивідуальні значення цих показників лежали в тому самому діапазоні, що й у контрольних тварин, які отримували фенофібрат.

Кілька випадків запалення скелетних м'язів спостерігалося серед тварин, які отримували середні та високі дози фенофібрату та правастатину, а також серед тварин, які отримували лише фенофібрат. Ці ознаки супроводжувалися підвищенням рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) у групі введення високих доз комбінації фенофібрату/правастатину та в групі введення правастатину. Частота виникнення такого відхилення не відрізнялася статистично значущою мірою від його частоти в контрольній групі, якій вводили інертну речовину.

Крім того, при дозі 6/1,67 мг/кг маси тіла (фенофібрат/правастатин) не спостерігалося жодних змін, пов'язаних із застосуванням препарату, отже, в цьому дослідженні зазначену дозу суміші фенофібрату та правастатину було визнано максимальною дозою, що не спричиняє помітних небажаних ефектів (NOAEL).

- «Дослідження субхронічної токсичності комбінації фіксованих доз фенофібрату та правастатину при багаторазовому (протягом 13 тижнів) пероральному введенні щурам через шлунковий зонд, включно з 4-тижневим періодом відновлення».

У цьому 13-тижневому дослідженні токсичності суміші фенофібрату та правастатину (співвідношення фенофібрат/правастатин — 4/1) при багаторазовому пероральному введенні самцям і самицям щурів лінії Wistar спостерігалися зміни в концентрації альбуміну та відповідному співвідношенні альбумін/глобулін, зміни в масі нирок і печінки та гістопатологічні зміни в печінці при дозах 7,2/1,8 та/або 12/3 мг на кг маси тіла на добу.

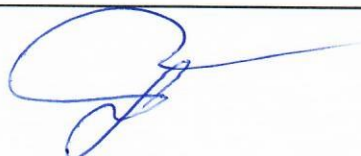
Крім того, випадки хронічного запалення острівців Лангерганса в підшлунковій залозі спостерігалися лише у самців у всіх групах застосування високих доз. Оскільки подібні зміни були описані у 2 самців контрольної групи, а їх опис відповідає такому в опублікованих даних, імовірно, що запалення, яке спостерігалося в ендокринній тканині підшлункової залози, є характерною особливістю самців щурів, пов'язаною з умовами утримання.

При низькій дозі 2,4/0,6 мг/кг маси тіла на добу (фенофібрат/правастатин) не спостерігалося несприятливих змін, пов'язаних із застосуванням препарату. Таким чином, максимальну дозу суміші фенофібрату та правастатину, що не спричиняє помітних небажаних ефектів (NOAEL), у цьому дослідженні було встановлено на рівні 2,4/0,6 мг/кг маси тіла на добу.

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	В опублікованих даних не зазначено особливих проблем стосовно місцевої переносимості фенофібрату або правастатину. Препарат Правафенікс також призначений для перорального застосування. Під час 2 досліджень токсичності комбінації при багаторазовому введенні проводилося ретельне обстеження травного тракту, а саме шлунка та тонкого кишечника (дванадцятипала кишка, клубова кишка, порожня кишка), яке не виявило жодних особливостей.
7) додаткові дослідження токсичності:	Додаткові дослідження токсичності не проводились, оскільки інформація про обидві речовини вже доступна в опублікованій літературі. Виробник допоміжної речовини проводив дослідження токсичності допоміжної речовини (див. нижче та модуль 4.2.3.7.7).
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	Основною допоміжною речовиною у складі цього препарату є макрогліцериди лауроїлу. Були проведені наступні дослідження: 1. Одноразове пероральне введення щурам. 2. 7-денне дослідження на щурах.

	<p>3. 28-денне дослідження токсичності при багаторазовому пероральному введенні шурам.</p> <p>4. Щоденне введення собакам протягом 13 тижнів.</p> <p>5. Також було проведено дослідження ембріофетального розвитку на шурах, яким вводили препарат перорально один раз на добу з 6-го по 17-й день вагітності.</p> <p>6. Два дослідження місцевої переносимості при введенні новозеландським білим кролям через шкіру та через очі.</p> <p>7. Тест Еймса, мікроядерний тест і тест на лімфому миші.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Заявник провів три дослідження згідно з правилами належної лабораторної практики (GLP) зі зменшенням дози комбінованого препарату (дози, до 100 разів більші за дозу для людини, надалі зменшували до однократної, трикратної та п'ятикратної запропонованої дози для людини) у біологічних видів, які підходять для «віддзеркалення» ознак токсичності у людини. Мета полягала в тому, щоб порівняти токсичні ефекти фіксованої комбінації фенофібрату та правастатину з ефектами, спричиненими тими самими компонентами при їх окремому застосуванні.</p> <p>Ці додаткові дослідження також продемонстрували, що токсичні ефекти, які спостерігаються при комбінації обох речовин у високих дозах, відповідають очікуваним ефектам, описаним у літературі; крім того, вони є порівнянними з токсичними ефектами, які спостерігаються при введенні окремих речовин за тих самих умов.</p> <p>У розглянутій документації були детально описані токсикологічні та фармакологічні профілі обох діючих речовин. Головним завданням було повною мірою переконатися в безпечності використання двох добре відомих речовин у новій комбінації. Результати, отримані в трьох токсикологічних дослідженнях, проведених згідно з GLP, дозволяють виключити нові несподівані побічні ефекти або посилення токсичності в порівнянні з опублікованими даними.</p> <p>Запропонований препарат, імовірно, буде безпечним та ефективним у разі його застосування відповідно до вказівок і застережень, викладених у короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ).</p> <p>Виходячи з цього огляду та враховуючи той факт, що пацієнти, для яких призначена ця комбінація фіксованих доз, мають високий ризик серйозних коронарних явищ, співвідношення користь/ризик є сприятливим, відповідно до настанови Європейського товариства кардіологів (ESC): «У деяких випадках необхідна комбінована терапія різними гіполіпідемічними препаратами. Застосування комбінації статинів із фібратами супроводжується помірним підвищенням імовірності міопатії та випадків рабдоміолізу; однак ці побічні ефекти є дуже рідкісними та не мають бути причиною відмови в комбінованій терапії пацієнтам, які її справді потребують».</p>

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №1 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджі С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності фенофіброєвої кислоти після одноразового перорального введення двох препаратів фенофібрату у 18 здорових добровольців: ФЕНОГАЛ® 160 у порівнянні з ЛІПІДІЛ-ТЕР® 160, перехресне дослідження з двома послідовностями, з одноразовим введенням. SMB-FENO-SD012
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ/БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ
7. Період проведення клінічного випробування	з 9 листопада 2001 по 23 грудня 2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	18
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату порівняно із зареєстрованим препаратом порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження з одноразовим введенням, двома методами лікування, двома періодами, двома послідовностями, з щонайменше 8-денним періодом відмивання.

12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європейської раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 50 років, не курці або ті, що викаркують менше ніж 10 сигарет на день.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ФЕНОГАЛ® ЛІДОЗ® 160 (Лабораторій СМБ С.А./Laboratoires SMB SA), що містить 160 мг фенофібрату, одноразове пероральне введення після їди.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЛІПІДІЛ-ТЕР® (Фурньє/Fournier), що містить 160 мг фенофібрату, одноразове пероральне введення після їди.
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	площа під кривою «концентрація — час», екстрапольована до нескінченності (AUC_{∞}), площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу t (AUC_t), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час для досягнення C_{max} в плазмі крові (T_{max}), період напіввиведення ($t_{1/2}$), середній час утримання препарату в організмі (MRT)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, показники загального аналізу крові, показники біохімічного аналізу сироватки крові та показники життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	Безперервні змінні оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) на основі логарифмічно перетворених даних. У разі потреби використовували непараметричний критерій Крускала-Волліса. Біоеквівалентність оцінювали за допомогою двох односторонніх t-критеріїв методом Шуймана (90 % ДІ).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці європейської раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 50 років
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати та статистичний аналіз порівняльного дослідження для фенофіброєвої кислоти показали, що параметри AUC (AUC_{∞} та AUC_t), C_{max} , $t_{1/2}$ і MRT були в межах заздалегідь визначеного довірчого інтервалу.
21. Результати безпеки	-
22. Висновок (заклучення)	Це дослідження продемонструвало, що Ліпіділ-тер та ФЕНОГАЛ® ЛІДОЗ® 160 є біоеквівалентними після одноразового введення кожного з препаратів після їди.

Повноважний представник:

Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №2
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджи С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності фенофібрату та правастатину після багаторазового перорального введення комбінації Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг порівняно з препаратом ЛІПАНТИЛ® 160 мг порівняно з препаратом ПРАВАЗИН® 40 мг після їди у 36 здорових добровольців: рандомізоване перехресне дослідження з трьома послідовностями, з багаторазовим введенням. SMB-FENOPRA-SS031
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: Дослідження біодоступності
7. Період проведення клінічного випробування	з 27 жовтня 2003 по 22 квітня 2004 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Планувалося, що в цьому дослідженні візьмуть участь 36 здорових добровольців (18 чоловіків і 18 жінок). Станом на кінець дослідження було рандомізовано 37 учасників, 34 з яких завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> Проаналізувати фармакокінетичний профіль та біодоступність досліджуваного препарату після багаторазового введення у порівнянні з препаратом порівняння.

	<ul style="list-style-type: none"> Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату порівняно із зареєстрованим препаратом порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження з багаторазовим введенням, трьома методами лікування, трьома періодами, трьома послідовностями, з щонайменше 8-денним періодом відмивання.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років, не курці або ті, що викурюють не більше ніж 10 сигарет на день.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Комбінація фіксованих доз фенофібрату 160 мг та правастатину 40 мг, капсули тверді, ГАЛЕФАР МФ (GALEPHAR MF), багаторазове пероральне введення один раз на добу протягом 6 днів після їди.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	1) ЛПАНТИЛ®, таблетки, вкриті оболонкою, по 160 мг, (Фурньє (Fournier), Бельгія), що містять 160 мг фенофібрату, багаторазове пероральне введення один раз на добу протягом 6 днів після їди. 2) ПРАВАЗИН®, таблетки по 40 мг, (Брістол-Майєрс-Сквібб (Bristol-Myers-Squibb), Франція), що містить 40 мг правастатину, багаторазове пероральне введення один раз на добу протягом 6 днів після їди.
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	площа під кривою «концентрація — час», екстрапольована до нескінченності (AUC_{∞}), площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу T (AUC_T), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), мінімальна концентрація в плазмі крові (C_{min}), час для досягнення C_{max} в плазмі крові (t_{max}) та всмоктана фракція (біодоступність) (F).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, значні відхилення від норми показників лабораторних аналізів, відхилення результатів фізикального обстеження та показників життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	Безперервні змінні оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) на основі логарифмічно перетворених даних. У разі потреби використовували непараметричний критерій Крускала-Волліса. Біоеквівалентність оцінювали за допомогою двох односторонніх t-критеріїв методом Шуймана (90 % ДІ). Міжгрупові порівняння з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених даних C_{max} , C_{min} , F, AUC_{∞} та AUC_T у 34 учасників, які підлягали оцінці.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці європеїдної раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати та статистичний аналіз порівняльного дослідження для фенофіброєвої кислоти, правастатину та 3-ОН-правастатину (логарифмічно перетворені дані) показали, що

	параметри AUC (AUC_{∞} та AUC_t), C_{max} , C_{min} , $t_{max..}$, $t_{1/2}$ і F були в межах заздалегідь визначеного довірчого інтервалу.
21. Результати безпеки	<p>Під час цього дослідження було зареєстровано загалом 86 побічних явищ (ПЯ) (34 під час застосування ЛІПАНТИЛУ®, 21 під час застосування ПРАВАЗИНУ® та 31 під час застосування препарату ФЕНОФІБРАТ-ПРАВАСТАТИН).</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.</p>
22. Висновок (заклучення)	Комбінація феніфібрат-правастатин 160/40 мг була безпечною та добре переносилася протягом усього дослідження. Профіль ПЯ був очікуваним для комбінації фібрату та статину. Частота виникнення побічних явищ була загалом подібною в обох групах лікування та очікуваною для такої комбінації. Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №3
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджи С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності фенофібрату та правастатину після багаторазового перорального введення комбінації Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг порівняно із супутнім введенням зареєстрованого препарату правастатин 40 мг та зареєстрованого препарату фенофібрат 160 мг після їди у 36 здорових добровольців: відкрите, рандомізоване, 33-денне перехресне дослідження з двома послідовностями, з багаторазовим введенням. SMB-SMB-FEPRA-SS071
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: Дослідження біодоступності
7. Період проведення клінічного випробування	з 13 серпня 2007 по 29 листопада 2007 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Планувалося, що в цьому дослідженні візьмуть участь 36 здорових добровольців. Станом на кінець дослідження було рандомізовано 38 учасників, 36 з яких завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	• Проаналізувати фармакокінетичний профіль та біодоступність досліджуваного препарату після багаторазового введення у порівнянні з препаратом порівняння.

	<ul style="list-style-type: none"> Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату порівняно із зареєстрованим препаратом порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження з багаторазовим введенням, двома методами лікування, двома періодами, двома послідовностями, з щонайменше 8-денним періодом відмивання.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європейської раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років, не курці або ті, що викурюють не більше ніж 10 сигарет на день.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Комбінація фіксованих доз фенофібрату 160 мг та правастатину 40 мг, капсули тверді, ГАЛЕФАР МФ (GALERHAR MF), багаторазове пероральне введення один раз на добу протягом 10 днів після їди.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетка ПРАВАЗИНУ ПРОТЕКТ® 40 мг, Брістол-Майерс-Сквібб (Bristol-Myers-Squibb) (Німеччина), що містить 40 мг правастатину, з таблеткою ЛПІДІЛ ТЕР® 160 мг (Фурньє (Fournier) (Німеччина)), що містить 160 мг фенофібрату, які приймають разом, багаторазове пероральне введення один раз на добу протягом 10 днів після їди
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу T (AUC _t), максимальна концентрація в плазмі крові (C _{max}), мінімальна концентрація в плазмі крові (C _{mi}), час для досягнення C _{max} в плазмі крові (t _{max}) та всмоктана фракція (біодоступність) (F).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища та показники життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	Міжгрупові порівняння з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених даних фармакокінетичних параметрів у 36 учасників, які підлягали оцінці. Оцінка базувалася на концентрації фенофіброєвої кислоти та правастатину.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці європейської раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати та статистичний аналіз порівняльного дослідження для фенофіброєвої кислоти, правастатину та 3-ОН-правастатину (логарифмічно перетворені дані) показали, що параметри AUC _t , C _{max} , C _{min} , t _{max} , F були в межах заздалегідь визначеного довірчого інтервалу.
21. Результати безпеки	Загалом у цьому дослідженні було зареєстровано 38 побічних явищ (11 (29 %) під час сумісного застосування препаратів ЛПІДІЛ-ТЕР®/ПРАВАЗИНУ ПРОТЕКТ® та 27 (71 %) під час застосування препарату ФЕНОФІБРАТ-ПРАВАСТАТИН). Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.
22. Висновок (заключення)	Це дослідження продемонструвало, що біодоступність фенофіброєвої кислоти дещо нижча після багаторазового введення комбінації Фенофібрат-

Правастатин 160/40 мг, ніж після багаторазового сумісного введення препарату порівняння ЛІПІДІЛ ТЕР® 160 мг з ПРАВАЗИНОМ ПРОТЕКТ®. Біоеквівалентність між комбінованим досліджуваним препаратом та препаратом порівняння було продемонстровано за кожним фармакокінетичним параметром щодо концентрації правастатину в плазмі крові.

Профіль безпеки препарату Фенофібрат-Правастатин продемонстрував, що досліджуване лікування було безпечним і добре переносилося, а профіль ПЯ був таким, як очікувалося для комбінації фібрату та статину.

Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №4
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджі С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності Фенофібрату та Правастатину після багаторазового перорального введення комбінації Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг порівняно із супутнім введенням зареєстрованого препарату правастатин 40 мг та зареєстрованого препарату фенофібрат 160 мг натще у 36 здорових добровольців: Відкрите, рандомізоване, 33-денне перехресне дослідження з двома послідовностями, з багаторазовим введенням. SMB-FEPRA-SS072
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ
7. Період проведення клінічного випробування	з 26 вересня 2007 по 9 січня 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Планувалося, що в цьому дослідженні візьмуть участь 36 здорових добровольців. Станом на кінець дослідження було рандомізовано 37 учасників, 35 з яких завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Проаналізувати фармакокінетичний профіль та біодоступність досліджуваного препарату після багаторазового введення у порівнянні з препаратом порівняння.

	<ul style="list-style-type: none"> Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату порівняно із зареєстрованим препаратом порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження з багаторазовим введенням, двома методами лікування, двома періодами, двома послідовностями, з щонайменше 8-денним періодом відмивання.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 50 років, не курці або ті, що викурюють менше ніж 10 сигарет на день.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Комбінація фіксованих доз фенофібрату та правастатину по 160/40 мг у капсулах, ГАЛЕФАР МФ С.А. (GALEPHAR MF S.A), багаторазове пероральне введення один раз на добу протягом 10 днів після їди.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЕЛІЗОР® 40 мг (Брістол-Майерс-Сквібб (Bristol-Myers-Squibb), Франція), що містить 40 мг правастатину, з таблеткою ЛІПАНТИЛ® 160 мг (Фурньє (Fournier), Франція), що містить 160 мг фенофібрату, які приймають разом, багаторазове пероральне введення один раз на добу протягом 10 днів після їди
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	Площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу T (AUC _{0-t}), максимальна концентрація в плазмі крові (C _{max}), мінімальна концентрація в плазмі крові (C _{min}), час для досягнення C _{max} в плазмі крові (t _{max}) та всмоктана фракція (біодоступність) (F).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, значні відхилення від норми показників лабораторних аналізів, відхилення результатів фізикального обстеження та показників життєво важливих функцій
18. Статистичні методи	Міжгрупові порівняння з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених даних фармакокінетичних параметрів у 35 учасників, які підлягали оцінці.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці європеїдної раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати та статистичний аналіз порівняльного дослідження для фенофіброєвої кислоти, правастатину та 3-ОН-правастатину (логарифмічно перетворені дані) показали, що параметри AUC _t , C _{max} , C _{min} , t _{max} , F були в межах заздалегідь визначеного довірчого інтервалу.
21. Результати безпеки	Загалом у цьому дослідженні було зареєстровано 25 побічних явищ (14 (56 %) під час сумісного застосування препаратів ЛІПАНТИЛ® /ЕЛІЗОР® та 11 (44 %) під час застосування препарату Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг). Під час дослідження виникло лише одне серйозне побічне явище (пацієнтка № 011: вагітність), яке дослідник та спонсор визнали таким, що не пов'язане з досліджуваним препаратом.
22. Висновок (заключення)	Це дослідження продемонструвало, що біодоступність фенофіброєвої кислоти після їди нижча після багаторазового введення комбінації Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг, ніж після багаторазового введення

	<p>препарату порівняння ЛІПАНТИЛ® 160 мг.</p> <p>Це дослідження також продемонструвало, що біодоступність правастатину та його метаболіту 3-ОН-правастатину також нижча після багаторазового введення комбінації Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг, ніж після багаторазового введення препарату порівняння ЕЛІЗОР® 40 мг.</p> <p>У цьому дослідженні комбінація Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг була безпечною та добре переносилася. Профіль ПЯ досліджуваного препарату був таким, як очікувалося для комбінації фібрату і статину. Частота виникнення побічних явищ була загалом подібною в обох групах лікування. Під час дослідження виникло лише одне серйозне побічне явище, яке дослідник та спонсор вважали таким, що не пов'язане з досліджуваним препаратом.</p>
--	---

Повноважний представник:

Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №5
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджи С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності Фенофібрату та Правастатину після одноразового перорального введення комбінації Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг порівняно із супутнім введенням зареєстрованого препарату правастатин 40 мг та зареєстрованого препарату фенофібрат 160 мг після їди у 36 здорових добровольців: відкрите, рандомізоване, 19-денне перехресне дослідження з двома послідовностями, з одноразовим введенням. SMB-FEPRA-SD081
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: Дослідження біодоступності
7. Період проведення клінічного випробування	з 8 вересня 2008 по 20 листопада 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Планувалося, що в цьому дослідженні візьмуть участь 36 здорових добровольців. Станом на кінець дослідження було рандомізовано 37 учасників, 36 з яких завершили дослідження та були включені у фармакокінетичний аналіз.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біодоступність та фармакокінетичні параметри фенофібрату та правастатину в досліджуваному препараті порівняно із зареєстрованими препаратами порівняння після їди.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження з одноразовим введенням, двома препаратами, двома періодами, двома послідовностями, з щонайменше 9-денним періодом відмивання.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років, не курці або ті, що викаркують менше ніж 10 сигарет на день.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг, капсули, ГАЛЕФАР МФ (GALEPHAR MF), одноразове пероральне введення після їди.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетка ЛІПАНТИЛУ® 160 мг, Фурньє (Fournier), Франція, що містять 160 мг фенофібрату, одноразове пероральне введення після їди ПРАВАЗИН® 40 мг, таблетки, Брістол-Майерс-Сквібб (Bristol-Myers-Squibb), Франція, що містять 40 мг правастатину, одноразове пероральне введення після їди.
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	площа під кривою «концентрація — час», екстрапольована до нескінченності (AUC_{∞}), площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу t (AUC_t), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час для досягнення C_{max} в плазмі крові (t_{max}) та період напіввиведення ($t_{1/2}$)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, фізикальне обстеження, показники лабораторних аналізів та показники життєво важливих функцій
18. Статистичні методи	Міжгрупові порівняння з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених даних C_{max} та AUC у 36 учасників, які підлягали оцінці.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці європеїдної раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати та статистичний аналіз порівняльного дослідження для фенофіброєвої кислоти, правастатину та 3-ОН-правастатину (логарифмічно перетворені дані) показали, що параметри AUC_{∞} , AUC_t , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ були в межах заздалегідь визначеного довірчого інтервалу.
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження було зареєстровано загалом двадцять сім (27) побічних явищ: 17 (63 %) під час сумісного застосування ЛІПАНТИЛУ® 160 мг/ ПРАВАЗИНУ® 40 мг та 10 (37 %) під час застосування комбінації фіксованих доз фенофібрату та правастатину 160/40 мг. Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.

22. Висновок (заключення)	<p>Це дослідження продемонструвало біоеквівалентність між обома методами лікування за кожним фармакокінетичним параметром щодо концентрації фенофіброєвої кислоти в плазмі крові.</p> <p>Біоеквівалентність між обома методами лікування також було продемонстровано для кожного з таких фармакокінетичних параметрів, як AUC_{∞}, AUC_t, C_{max} та $t_{1/2}$ щодо концентрації правастатину в плазмі крові.</p> <p>Порівняння безпеки між двома препаратами не було первинною метою дослідження.</p> <p>Однак це дослідження продемонструвало, що комбінація фіксованих доз фенофібрату та правастатину 160-40 мг була безпечною та добре переносилася, а профіль ПЯ досліджуваного препарату був таким, як очікувалося для комбінації фібрату та статину.</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.</p>
------------------------------	--

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №6
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджи С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності правастатину після одноразового перорального введення препарату Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг після їди порівняно з препаратом ЕЛІЗОР® 40 мг після їди та натще у 36 здорових добровольців: Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження з трьома послідовностями, з одноразовим введенням. SMB-FEPRA-SD082
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ/БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ
7. Період проведення клінічного випробування	з 9 червня 2008 по 8 серпня 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Планувалося, що в цьому дослідженні візьмуть участь 36 здорових добровольців. Станом на кінець дослідження було рандомізовано 36 учасників, 36 з яких завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетичні параметри правастатину в досліджуваному препараті порівняно із зареєстрованими препаратами порівняння натще та після їди.

11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження з одноразовим введенням, трьома методами лікування, трьома періодами, трьома послідовностями, з щонайменше 2-денним періодом відмивання.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європейської раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років, не курці або ті, що викурюють менше ніж 10 сигарет на день.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фенофібрат 160 мг — правастатин 40 мг, капсули, ГАЛЕФАР МФ (GALEPHAR MF), одноразове пероральне введення після їди (Метод лікування 3)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетка ЕЛІЗОРУ® 40 мг, Брістол-Майерс-Сквібб (Bristol-Myers-Squibb), Франція, що містять 40 мг правастатину, одноразове пероральне введення після їди. (Метод лікування 1) Таблетка ЕЛІЗОРУ® 40 мг, Брістол-Майерс-Сквібб (Bristol-Myers-Squibb), Франція, що містять 40 мг правастатину, одноразове пероральне введення натще. (Метод лікування 2)
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	площа під кривою «концентрація — час», екстрапольована до нескінченності (AUC_{∞}), площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу t (AUC_t), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час для досягнення C_{max} в плазмі крові (t_{max}) та період напіввиведення ($t_{1/2}$).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища та показники життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	Міжгрупові порівняння з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених даних фармакокінетичних параметрів у 36 учасників, які підлягали оцінці. Оцінка базувалася на концентрації правастатину.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці європейської раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати та статистичний аналіз порівняльного дослідження для правастатину та 3-ОН-правастатину (логарифмічно перетворені дані) показали, що параметри AUC_{∞} , AUC_t , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ були в межах заздалегідь визначеного довірчого інтервалу.
21. Результати безпеки	Загалом під час цього дослідження було зареєстровано 20 ПЯ: 14 (70 %) під час застосування ЕЛІЗОРУ® 40 мг та 6 (30 %) під час застосування комбінації фіксованих доз Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг. Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.
22. Висновок (заключення)	Як і очікувалося у присутності фенофібрату, біодоступність правастатину та його метаболіту 3-ОН-правастатину є вищою після введення комбінації фіксованих доз Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг порівняно з препаратом порівняння ЕЛІЗОР® 40 мг, який застосовували окремо після їди. Вплив їжі на фармакокінетику правастатину та його α -гідрокси метаболіту добре описаний в літературі. Це дослідження демонструє, що біодоступність правастатину дещо нижча після одноразового введення комбінації фіксованих доз Фенофібрат-

<p>Правастатин 160/40 мг, ніж після одноразового введення препарату порівняння ЕЛІЗОР 40 мг натще.</p> <p>Біодоступність правастатину при введенні комбінації фіксованих доз Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг, як рекомендовано в пропонуваній Короткій характеристиці лікарського засобу (SPC), тобто з їжею, порівняння з біодоступністю референтного препарату правастатину, введеного в тій самій дозі після їди та натще. Що стосується безпеки застосування правастатину, то біодоступність правастатину при введенні комбінації фіксованих доз залишається в межах наявного діапазону біодоступності препарату порівняння.</p> <p>Порівняння безпеки між двома препаратами не було первинною метою дослідження. Однак це дослідження продемонструвало, що комбінація фіксованих доз фенофібрату та правастатину 160-40 мг була безпечною та добре переносилася, а профіль ПЯ досліджуваного препарату був таким, як очікувалося для комбінації фібрату та статину.</p>

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №7
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджи С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності Фенофібрату та Правастатину після одноразового перорального введення двох різних форм комбінації Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг після їди в 36 здорових добровольців: Відкрите, рандомізоване, 19-денне перехресне дослідження з двома послідовностями, з одноразовим введенням. SMB-FEPRA-SD083
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: Дослідження біодоступності
7. Період проведення клінічного випробування	з 8 грудня 2008 по 12 лютого 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Планувалося, що в цьому дослідженні візьмуть участь 36 здорових добровольців. Станом на кінець дослідження було рандомізовано 37 учасників, 36 з яких завершили дослідження, а 35 були включені у фармакокінетичний аналіз.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність двох різних форм комбінації Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг після їди.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження з одноразовим введенням, двома методами лікування, двома періодами, двома послідовностями, з щонайменше 8-денним періодом відмивання.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європейської раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років, не курці або ті, що викаркують не більше ніж 10 сигарет на день.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Комбінація фіксованих доз фенофібрату 160 мг та правастатину 40 мг у капсулах, форма випуску 2, ГАЛЕФАР МФ с.а. (GALEPHAR MF s.a.), Бельгія, одноразове пероральне введення після їди.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Комбінація фіксованих доз фенофібрату 160 мг та правастатину 40 мг у капсулах, форма випуску 1, ГАЛЕФАР ПР Інк. (GALEPHAR PR Inc.), Пуерто-Рико, одноразове пероральне введення після їди.
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	площа під кривою «концентрація — час», екстрапольована до нескінченності (AUC_{inf}), площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу t (AUC_t), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час для досягнення C_{max} в плазмі крові (t_{max}) та період напіввиведення ($t_{1/2}$)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, показники життєво важливих функцій, фізикальне обстеження та показники лабораторних аналізів.
18. Статистичні методи	Міжгрупові порівняння з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених даних фармакокінетичних параметрів у 35 учасників, які підлягали оцінці. Оцінка базувалася на концентрації фенофіброєвої кислоти та правастатину.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці європейської раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати та статистичний аналіз порівняльного дослідження для фенофіброєвої кислоти, правастатину та 3-ОН-правастатину (логарифмічно перетворені дані) показали, що параметри AUC_{∞} , AUC_t , C_{max} , t_{max} були в межах заздалегідь визначеного довірчого інтервалу.
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження було зареєстровано загалом п'ятнадцять (15) побічних явищ: 9 (60 %) під час застосування препарату Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг, Галефар ПР Інк., форма випуску 1, та 6 (40 %) під час застосування препарату Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг, Галефар МФ, форма випуску 2. Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.
22. Висновок (заключення)	Мета даного дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати біоеквівалентність фенофібрату та правастатину у двох дещо різних формах випуску комбінації фіксованих доз фенофібрату та правастатину 160/40 мг

(форма випуску 1 виробництва Галефар ПР Інк., Пуерто-Рико, та форма випуску 2 виробництва Галефар МФ, Бельгія, Європа).

Це дослідження продемонструвало біоеквівалентність між препаратами Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг, Галефар ПР Інк., форма випуску 1, та Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг, ГАЛЕФАР МФ, форма випуску 2, за кожним фармакокінетичним параметром щодо концентрацій фенофіброєвої кислоти в плазмі крові.

Біоеквівалентність між комбінованим досліджуваним препаратом та препаратом порівняння було продемонстровано за кожним фармакокінетичним параметром щодо концентрації правастатину в плазмі крові.

Біоеквівалентність 3-ОН-правастатину, малоактивного метаболіту правастатину, не була первинною кінцевою точкою, але також була продемонстрована.

Обидві комбінації фенофібрату та правастатину 160/40 мг були безпечними та добре переносилися протягом усього дослідження.

Профіль ПЯ був очікуваним для комбінації фібрату та статину. Частота виникнення побічних явищ була загалом подібною в обох групах лікування та очікуваною для такої комбінації.

Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.

Повноважний представник:

Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №8
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджи С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності Фенофібрату та Правастатину після одноразового перорального введення комбінації фенофібрату та правастатину 160-40 мг після їди та натще у 36 здорових добровольців: Відкрите, рандомізоване, 19-денне перехресне дослідження з двома послідовностями, з одноразовим введенням SMB-FEPRA-SD084
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: Дослідження біодоступності
7. Період проведення клінічного випробування	з 20 листопада 2008 по 16 лютого 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Планувалося, що в цьому дослідженні візьмуть участь 36 здорових добровольців. Станом на кінець дослідження було рандомізовано 38 учасників, з яких 36 були включені у фармакокінетичний аналіз.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність комбінації фенофібрат/правастатин 160/40 мг після їди та натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження з одноразовим введенням, двома методами лікування, двома періодами, двома послідовностями, з щонайменше 8-денним періодом відмивання.

12. Основні критерії включення	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років, не курці або ті, що викурюють не більше ніж 10 сигарет на день.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг, капсули, ГАЛЕФАР МФ (GALEPHAR MF), одноразове пероральне введення після їди.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Фенофібрат-Правастатин 160-40 мг, капсули, ГАЛЕФАР МФ (GALEPHAR MF), одноразове пероральне введення натще.
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	площа під кривою «концентрація — час», екстрапольована до нескінченності (AUC_{∞}), площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу t (AUC_t), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час для досягнення C_{max} в плазмі крові (t_{max}) та період напіввиведення ($t_{1/2}$)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, фізикальне обстеження, показники лабораторних аналізів та показники життєво важливих функцій
18. Статистичні методи	Міжгрупові порівняння з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених даних фармакокінетичних параметрів у 36 учасників, які підлягали оцінці. Оцінка базувалася на концентрації фенофіброєвої кислоти та правастатину.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці європеїдної раси обох статей (не вагітні, які не годують груддю), віком від 18 до 55 років
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати та статистичний аналіз порівняльного дослідження для фенофіброєвої кислоти, правастатину та 3-ОН-правастатину (логарифмічно перетворені дані) показали, що параметри AUC_{∞} , AUC_t , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ були в межах заздалегідь визначеного довірчого інтервалу.
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження було зареєстровано загалом дев'ять (9) побічних явищ: 8 (88,9 %) під час застосування комбінації фенофібрат/правастатин 160/40 мг (після їди та натще); 1 (11,1 %) ПЯ спостерігалось до початку періоду I (тобто до початку застосування будь-яких препаратів). Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.
22. Висновок (заклучення)	Як і очікувалося, це дослідження продемонструвало, що біодоступність фенофіброєвої кислоти є нижчою натще після одноразового введення комбінації Фенофібрат-Правастатин 160/40 мг. Дійсно, дослідження Hwi-Yeol Yun et al., 2006 продемонстрували, що застосування натще знижує біодоступність фенофіброєвої кислоти. Тому в Короткій характеристиці лікарських засобів (SmPC) на основі фенофібрату рекомендується приймати препарат після їди. Це дослідження також продемонструвало, що біодоступність правастатину є вищою після одноразового вживання досліджуваного

	<p>препарату Фенофібрат/Правастатин 160/40 мг натще, ніж після одноразового вживання препарату після їди.</p> <p>Оцінка 3-ОН-правастатину, малоактивного метаболіту правастатину, не є нормативною вимогою, а надається як додаткова інформація.</p> <p>Однак дослідження продемонструвало, що біодоступність 3-ОН-правастатину є нижчою після одноразового введення досліджуваного препарату Фенофібрат/Правастатин 160/40 мг натще, ніж після одноразового введення цього самого препарату після їди.</p> <p>Проте результати дослідження Pan <i>et al.</i> вказують на те, що хоча біодоступність правастатину знижується при введенні препарату після їди, ліпідознижувальна ефективність правастатину залишається незмінною. Отже, правастатин можна приймати незалежно від вживання їжі.</p> <p>У підсумку це дослідження підтвердило, що комбінацію фіксованих доз фенофібрату/правастатину 160/40 мг слід приймати під час їди, як це запропоновано в Короткій характеристиці лікарського засобу (SPC).</p> <p>Аналіз безпеки комбінації фіксованих доз фенофібрату/правастатину 160/40 мг не був первинною метою дослідження.</p> <p>Однак це дослідження продемонструвало, що комбінація фіксованих доз фенофібрату та правастатину 160-40 мг була безпечною та добре переносилася, а профіль ПЯ досліджуваного препарату був таким, як очікувалося для комбінації фібрату та статину.</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища.</p>
--	---

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

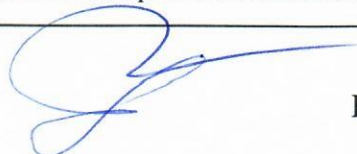
ЗВІТ №9
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджі С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження III фази для оцінки безпеки комбінації (фенофібрат/правастатин 160–40 мг) протягом 24 тижнів у пацієнтів з високим судинним ризиком і комбінованою гіперліпідемією. FENOPRA-III-05-1
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III (дослідження безпеки)
7. Період проведення клінічного випробування	3 23 січня 2006 року (перше включення) до 5 червня 2007 року (останній контрольний візит)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	56 активних центрів: 38 у Франції та 18 у Чехії
9. Кількість досліджуваних	344 пацієнти були включені у дослідження 296 пацієнтів завершили дослідження. <i>Оцінка безпеки:</i> 342 пацієнти <i>Аналізи ефективності:</i> <u>ITT</u> : 307 пацієнтів <u>Згідно з протоколом:</u> 266 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку застосування комбінації препаратів фенофібрат/правастатин 160–40 мг у пацієнтів з високим судинним ризиком згідно з NCEP ATP III і комбінованою гіперліпідемією.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите 24-тижневе дослідження безпеки фази III.

12. Основні критерії включення	<p>- чоловік або жінка віком 18 років і старше.</p> <p>- Пацієнти з високим судинним ризиком згідно з NCEP АТР ІІІ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> пацієнти з високим судинним ризиком, які мають ішемічну хворобу серця (ІХС) або інші клінічні форми атеросклеротичної хвороби, цукровий діабет або множинні фактори ризику, які підвищують 10-річний ризик ІХС > 20 %; <input type="checkbox"/> або пацієнти з дуже високим судинним ризиком, які мають серцево-судинні захворювання (ССЗ): ІХС або інші клінічні форми атеросклеротичної хвороби і множинні основні фактори ризику (особливо цукровий діабет) або тяжкі та погано контрольовані фактори ризику (особливо паління) та множинні фактори ризику розвитку метаболічного синдрому <p>- Задokumentована комбінована гіперліпідемія</p> <p>- Застосування статинів протягом щонайменше 8 тижнів під час візиту для включення в дослідження.</p> <p>- Ліпопротеїни невисокої щільності (ЛПнВЩ) ≥ 130 мг/дл ($\geq 3,36$ ммоль/л) за високого абсолютного ризику або не-ЛПнВЩ ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,58$ ммоль/л) за дуже високого абсолютного ризику під час візиту відбору</p> <p>- ТГ ≥ 150 мг/дл і ≤ 500 мг/дл ($\geq 1,71$ ммоль/л і $\leq 5,71$ ммоль/л)</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фенофібрат/правастатин 160–40 мг, одна капсула, яку приймають один раз на добу перорально, містить 160 мг фенофібрату та 40 мг правастатину (номер серії — GF05-032).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність (вторинні критерії)</p> <p>Первинна кінцева точка: Середній відсоток зміни рівня холестерину ЛПнВЩ наприкінці дослідження (лабораторне обстеження В5/Т24) порівняно з вихідним значенням (значенням, зафіксованим під час лабораторного обстеження В1).</p> <p>Вторинні кінцеві точки: Середній відсоток зміни від початкового рівня інших біологічних показників наприкінці дослідження (ЛПнЩ, ЛПВЩ, тригліцериди, загальний холестерин, АпоА1, АпоВ, співвідношення АпоВ/АпоА1, фібриноген та високочутливий С-реактивний білок), частка пацієнтів, які досягли терапевтичних цілей, визначених NCEP АТР ІІІ, наприкінці дослідження, та середній відсоток зміни оціночного 10-річного серцево-судинного ризику інфаркту міокарда (калькулятор ризику PROCAM) наприкінці дослідження порівняно з оціночним серцево-судинним ризиком на початку дослідження.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека (основні критерії)</p> <p>Небажані явища, лабораторні дані, фізикальне обстеження, частота виникнення міопатії та/або рабдоміолізу, підвищення рівня трансаміназ (АсАТ/АлАТ) (\geq трикратне перевищення верхньої межі норми, ВМН), підвищення рівня КФК (\geq п'ятикратне перевищення ВМН), підвищення рівня креатиніну в крові (> 20 мг/л або > 177 мкмоль/л) та зниження</p>

	кліренсу креатиніну (< 50 мл/хв), життєві показники. ЕКГ, а також рівень вибування із дослідження або показник відсіву.
18. Статистичні методи	<p>Програмне забезпечення: Усі дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення SAS® System Windows® версії 8.2.</p> <p>Рівень значущості: Усі статистичні тести були двосторонніми, а рівень значущості був установлений на рівні 0,05.</p> <p>Статистичний аналіз:</p> <p>Абсолютні значення та середні відсоткові зміни від вихідного рівня (лабораторне обстеження В1) кінцевих точок ефективності (ЛПнВЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди, загальний холестерин, АпоА1, АпоВ, співвідношення АпоВ/АпоА1, фібриноген, високочутливий С-реактивний білок та оцінений 10-річний ризик ІХС) були підсумовані в кожній точці часу за допомогою методів описової статистики впродовж періоду дослідження. 95 % довірчі інтервали (ДІ) представлені для середнього значення за умови нормального розподілу. Порівняння між базовою лінією та кожною часовою точкою проводилося за допомогою парних t-тестів (або непараметричних тестів, якщо необхідно).</p> <p>Відсотки пацієнтів, які досягли терапевтичних цілей, визначених NCEP АТР ІІІ, були підсумовані в кожній точці часу лише за допомогою описової статистики (відсотки та 95 % ДІ).</p> <p>Усі параметри безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики протягом періоду дослідження.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловік або жінка віком 18 років і старше.
20. Результати ефективності	Ефективність комбінації фіксованої дози фенофібрату/правастатину у дозі 160–40 мг порівняно з вихідним рівнем (отриманим після щонайменше 8 тижнів терапії статинами) була продемонстрована протягом 24-тижневого періоду дослідження для ЛПнВЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів, загального холестерину, АпоА1, АпоВ, співвідношення АпоВ/АпоА1, рівнів фібриногену та 10-річний ризик ІХС. Усі ці показники значно покращилися вже через 12 тижнів лікування.
21. Результати безпеки	Профіль безпеки комбінації фіксованих доз фенофібрату та правастатину, оцінений щодо частоти виникнення небажаних явищ та лабораторних показників, був прийнятним протягом 24-тижневого періоду дослідження.
22. Висновок (заключення)	<p>Під час цього 24-тижневого дослідження застосування комбінації фенофібрат/правастатин у фіксованій дозі (160–40 мг на добу) добре переносилося 342 включеними у дослідження пацієнтами і не викликала особливих занепокоєнь щодо безпеки.</p> <p>Профіль небажаних явищ досліджуваного препарату був очікуваним для комбінації фенофібрату та правастатину, ґрунтуючись на тому, що описано для кожної монотерапії.</p> <p>Не було виявлено жодного нового небажаного явища для комбінованого препарату порівняно з існуючою монотерапією фенофібратом та правастатином.</p> <p>Значне покращення ліпідного профілю та 10-річного ризику ІХС було отримано через 12 тижнів та 24 тижні лікування комбінацією фенофібрат/правастатин у фіксованій дозі 160–40 мг у пацієнтів з високим та дуже високим ризиком і комбінованою гіперліпідемією</p>

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №10
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджи С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Чотиригрупове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне дослідження III фази для порівняння ефективності та безпеки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і комбінованою гіперліпідемією: 12-тижневе застосування комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг порівняно з симвастатином 20 мг у пацієнтів без серцево-судинних захворювань (сцз) (страта 1) та комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг порівняно з комбінацією симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг у пацієнтів серцево-судинними захворюваннями (страта 2) з подальшою 12-тижневою фазою оцінки безпеки застосування комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг у страті 1 та комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг у страті 2. FENOPRA-III-06-1
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	18.06.2007 р. (перший пацієнт, перший візит) — 22.12.2008 р. (останній пацієнт, останній візит)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було заплановано залучити 78 центрів: 24 у Франції, 8 у Норвегії, 16 у Румунії, 10 у Польщі, 11 в Угорщині та 9 у Німеччині. 73 із 78 центрів були активними і залучили принаймні одного пацієнта (20 у Франції, 8 в Норвегії, 16 в Румунії, 10 в Польщі, 10 в Угорщині та 9 в Німеччині), 65 з цих 73 центрів рандомізували принаймні одного

	<p>пацієнта: 18 у Франції, 7 у Норвегії, 16 у Румунії, 8 у Польщі, 10 в Угорщині та 6 у Німеччині.</p>
<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Заплановано: 240 пацієнтів без ССЗ в анамнезі (120 пацієнтів у групі, яка отримувала фенофібрат 160 мг/правастатин 40 мг). 120 пацієнтів у групі, яка отримувала симвастатин 20 мг); 240 пацієнтів з ССЗ в анамнезі (120 пацієнтів у групі, яка отримувала фенофібрат 160 мг/правастатин 40 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг. 120 пацієнтів у групі, яка отримувала симвастатин 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг);</p> <p>Вибрано: 1301 пацієнт.</p> <p>Рандомізовано: 564 пацієнти (291 пацієнт у групі високого ризику ССЗ, 273 пацієнти у групі дуже високого ризику ССЗ).</p> <p>Отримували лікування: 563 пацієнти (291 пацієнт у групі високого ризику ССЗ, 272 пацієнти у групі дуже високого ризику ССЗ).</p> <p>Аналіз безпеки для періоду з тижня 0 до тижня 12: 563 пацієнти (291 пацієнт у групі високого ризику ССЗ, 272 пацієнти у групі дуже високого ризику ССЗ).</p> <p>Аналіз безпеки для періоду з тижня 12 до тижня 24: 537 пацієнти (281 пацієнт у групі високого ризику ССЗ, 256 пацієнтів у групі дуже високого ризику ССЗ).</p> <p>Аналіз ефективності ІТТ: 555 пацієнти (289 пацієнт у групі високого ризику ССЗ, 266 пацієнтів у групі дуже високого ризику ССЗ).</p> <p>Аналіз РР: 545 пацієнти (284 пацієнт у групі високого ризику ССЗ, 261 пацієнт у групі дуже високого ризику ССЗ).</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><u>Цілі:</u></p> <p>продемонструвати перевагу ефективності комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг над симвастатином 20 мг у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без серцево-судинних захворювань і з комбінованою гіперліпідемією та описати безпеку застосування цієї комбінації,</p> <p>продемонструвати перевагу ефективності комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг над комбінацією симвастатин 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з серцево-судинними захворюваннями та комбінованою гіперліпідемією та описати безпеку застосування комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг.</p> <p><u>Основна мета:</u></p> <p>оцінити середній відсоток змін рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності у плазмі крові наприкінці періоду ефективності порівняно з початковим рівнем.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <p>оцінити та порівняти еволюцію наступних ліпідних параметрів: ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ і загальний холестерин наприкінці періоду дослідження ефективності.</p> <p>Оцінити та порівняти динаміку рівнів АпоА1 та АпоВ, а також співвідношення АпоВ/АпоА1 наприкінці періоду ефективності.</p> <p>Оцінити зміни рівня високочутливого С-реактивного білка наприкінці періоду вивчення ефективності.</p> <p>Оцінити зміни рівня фібриногену наприкінці періоду ефективності.</p> <p>Оцінити відсоток пацієнтів, які досягли терапевтичних цілей щодо рівнів холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності та ЛПНЩ наприкінці періоду ефективності, як визначено в NCEP АТР ІІІ.</p>

	<p>Порівняти профілі безпеки симвастатину 20 мг та комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг з езетимібом та без нього протягом 12-тижневого періоду оцінки ефективності, а також описати профіль безпеки комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг з езетимібом 10 мг та без нього протягом 12-тижневого періоду оцінки безпеки.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване, контрольоване, подвійне сліпе дослідження. Паралельне дослідження з чотирьох груп, проведене у двох окремих стратах пацієнтів з цукровим діабетом, стратифікованих відповідно до наявності серцево-судинних захворювань в анамнезі (страта 1: пацієнти без серцево-судинних захворювань в анамнезі були визначені як пацієнти з високим серцево-судинним ризиком; страта 2: пацієнти з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі були визначені як пацієнти з дуже високим серцево-судинним ризиком).</p> <p>Запланована тривалість дослідження становила максимум 31 тиждень на одного пацієнта:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> період відбору (7 тижнів із 6-тижневим вступним періодом); <input type="checkbox"/> 12-тижневий подвійний сліпий період лікування; <input type="checkbox"/> 12-тижневий період подальшого спостереження. <p>Протягом першого тижня періоду відбору було перевірено критерії відбору та проведено лабораторні дослідження. Пацієнти продовжували приймати ліпідознижувальне лікування (або не отримували його, якщо раніше не лікувалися). Протягом 6 тижнів вступного періоду пацієнти, які відповідали критеріям відбору, отримували по одній таблетці симвастатину 20 мг на добу. Протягом періоду відбору не можна було змінювати діабетичну терапію.</p> <p>Центральна система попередньої рандомізації телефоном (інтерактивна система голосової відповіді: IVRS) використовувалася для рандомізації на В3 (T0) в 4 подвійні сліпі групи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Пацієнти без серцево-судинних захворювань (високий ризик ССЗ = страта 1) <ul style="list-style-type: none"> o 1 група включала, яка отримувала комбінацію фенофібрат 160 мг/правастатин 40 мг на добу. o 1 група включала, яка отримувала симвастатин 20 мг на добу. <input type="checkbox"/> Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями (високий ризик ССЗ = страта 2) <ul style="list-style-type: none"> o 1 група включала, яка отримувала комбінацію фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг на добу у поєднанні з езетимібом 10 мг на добу. o 1 група включала, яка отримувала симвастатин 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг на добу. <p>Лабораторні показники вимірювалися наприкінці періоду відбору, за тиждень до рандомізації. Якщо лабораторні показники залишалися в межах критеріїв включення, а терапевтичні цілі щодо рівнів холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності або холестерину ЛПНЩ і ТГ не були досягнуті, пацієнти були рандомізовані на період оцінки ефективності.</p> <p>За цим періодом ефективності слідував відкритий додатковий 12-тижневий період оцінки безпеки (з T12 по T24), протягом якого пацієнти отримували комбінацію фенофібрат/правастатин без езетимібу у страті 1 і з езетимібом у страті 2.</p>

	Протягом усіх періодів дослідження пацієнтів просили продовжувати дотримуватися належної дієти і виконувати фізичні вправи; пацієнти з контрольованим гіпотиреозом не могли змінювати своє лікування протягом усього дослідження.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти</p> <p>Чоловіки або жінки віком від 18 років, з цукровим діабетом 2 типу та задокументованою гіперліпідемією, з наявністю або відсутністю ССЗ в анамнезі.</p> <p>Клінічні характеристики</p> <p>Пацієнти дотримувалися стандартизованої дієти протягом щонайменше 3 місяців до періоду відбору і підтримували її стабільність протягом усього дослідження. Пацієнтки з дітородним потенціалом повинні були надати негативний тест на вагітність у сироватці крові під час візиту відбору і використовувати ефективні засоби контрацепції протягом усього дослідження. Пацієнти з нещодавнім гострим серцево-судинним епізодом, неконтрольованою гіпертензією, неконтрольованим гіпотиреозом або неконтрольованим цукровим діабетом (HbA1c > 8,5 %) не були включені у дослідження.</p> <p>Лабораторні показники до рандомізації</p> <p>Рівень холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності мав бути ≥ 130 мг/дл (3,36 ммоль/л) або рівень холестерину ЛПНЩ мав бути ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) у пацієнтів без ССЗ в анамнезі; рівень холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності мав бути ≥ 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) або рівень холестерину ЛПНЩ мав бути ≥ 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) у пацієнтів із ССЗ в анамнезі. Рівень ТГ мав бути ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) та ≤ 600 мг/дл (6,8 ммоль/л) у лабораторному аналізі, взятому за тиждень до візиту рандомізації. Рівні АсАТ і АлАТ мали бути ≤ 2 ВМН, а рівень КФК — ≤ 3 ВМН у лабораторному аналізі, взятому за тиждень до рандомізації. Для німецьких центрів рівень АсАТ і АлАТ мав бути $\leq 1,5$ ВМН, а рівень КФК — ≤ 1 ВМН. Кліренс креатиніну мав бути ≥ 60 мл/хв (за формулою Кокрофта-Голта), а рівень креатиніну мав бути нижчим 15 мг/л.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><input type="checkbox"/> Фенофібрат 160 мг/правастатин 40 мг, капсули, по одній капсулі на день під час вечірнього прийому їжі, запиваючи склянкою води.</p> <p><input type="checkbox"/> Симвастатин 20 мг (ЗОКОР®), вкриті оболонкою, капсули, що містять таблетку, по одній капсулі на добу під час вечері, запиваючи склянкою води.</p> <p><input type="checkbox"/> Езетиміб (ЕЗЕТРОЛ®) 10 мг, таблетки, по одній таблетці на добу під час вечері, запиваючи склянкою води (для пацієнтів з дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна оцінка ефективності: Середня відсоткова зміна рівнів холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності на від базового рівня до Т12 (кінець періоду ефективності)</p> <p>Вторинна оцінка ефективності: Середня відсоткова зміна від вихідного рівня до Т12 (кінець періоду ефективності), від базового рівня до Т6, від базового рівня до Т18 і від базового рівня до Т24 (кінець дослідження) в інших рівнях біологічних</p>

	тестів (загальний холестерин, холестерин ЛПВЩ, холестерин ЛПНЩ, ТГ, Аро А1, Аро В, співвідношення Аро В/Аро А1, фібриноген, hs-CRP) · Відсоток пацієнтів із цільовими рівнями холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності на Т6, Т12 (кінець періоду ефективності), Т18 і Т24 (кінець дослідження) · Відсоток пацієнтів із цільовим рівнем холестерину ЛПНЩ на Т6, Т12 (кінець періоду ефективності), Т18 і Т24 (кінець дослідження)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища Життєво важливі показники (вага, окружність талії, САТ, ДАТ, ЧСС) Фізичне обстеження (за системами організму) Лабораторна оцінка Поява міопатії/рабдоміолізу Електрокардіограма
18. Статистичні методи	Обробка відсутніх даних: Відсутні дані після рандомізації були замінені останнім доступним значенням. Відсутні дані на Т12 були замінені значенням Т6. Визначення: Базова лінія: (значення V2 + значення V3)/2. Використане значення повторного тестування, якщо доступне. Кінцева точка: значення на V5, або значення на V4, або значення на відвідуванні передчасного завершення, якщо пацієнт передчасно припинив участь у дослідженні.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки або жінки віком від 18 років
20. Результати ефективності	Страта 1: Пацієнти з високим ризиком ССЗ Дослідження продемонструвало вищу ефективність комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг порівняно з симвастатином 20 мг у зниженні рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності у пацієнтів з високим ризиком ССЗ. Страта 2: Дуже високий ризик серцево-судинних захворювань У групі дуже високого ризику серцево-судинних захворювань не було виявлено різниці між фенофібратом 160 мг/правастатином 40 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг та симвастатином 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг у зниженні рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності.
21. Результати безпеки	Тривалість кожного періоду та середня кумулятивна доза досліджуваних препаратів відповідала вимогам протоколу. Протягом 12-тижневого сліпого періоду 86 пацієнтів повідомили про принаймні одне небажане явище. Не було виявлено достовірної різниці в частоті виникнення небажаних явищ ні між стратами, ні між групами в межах страти. Небажані явища були переважно слабкої та помірної інтенсивності. Небажані явища були нечастими та неспецифічними.
22. Висновок (заклучення)	Отже, як клінічні, так і лабораторні результати показали хороший рівень безпеки комбінації фенофібрату 160 мг/правастатину 40 мг. Особливо не повідомлялося про міопатію, рабдоміоліз або навіть значні м'язові симптоми навіть у пацієнтів з помірним підвищенням рівня КФК.

Повноважний представник:

Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №11
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджи С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, проспективне, поздовжнє, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження III фази для оцінки ефективності та безпеки щоденного застосування правастатину 40 мг, фенофібрату 160 мг або правафену (комбінації правастатину та фенофібрату 40/160 мг) протягом 12 тижнів з подальшою 52-тижневою відкритою фазою безпеки застосування тільки правафену для лікування комбінованої гіперліпідемії. Sc-PRAVA-06-02
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	16 квітня 2007 р.: (дата першого скринінгу, хто пізніше був рандомізований для участі у дослідженні) 14 червня 2007 р.: (дата першого зарахування до фази ефективності) 26 березня 2009 р. (дата останнього заповнення):
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Загалом до фази відбору було зараховано 619 пацієнтів, з яких 481 пацієнт був рандомізований до фази ефективності. Фазу ефективності завершили чотириста десять (410) пацієнтів. Аналіз безпеки (фаза ефективності): Чотириста сімдесят п'ять (475) пацієнтів, серед яких 253 жінки (53 %) і 222 чоловіки (47 %), були включені в аналіз безпеки. З них 113 пацієнтів були в групі, що

	<p>отримувала правастатин 40 мг, 122 пацієнти — в групі, що отримувала фенофібрат 160 мг, і 240 пацієнтів — в групі, що отримувала правафен, комбінацію правастатин/фенофібрат 40/160 мг.</p> <p>З 475 пацієнтів в аналізі безпеки: 67 пацієнтів (14 %) були віком 65–75 років. Сорок шість (46) пацієнтів (9,7 %) повідомили про наявність в анамнезі цукрового діабету 2 типу. Чотириста шістьдесят два (462) пацієнти мали HbA1C < 8,5 %, 1 пацієнт мав HbA1C від 8,5% до < 10,5%) і не було пацієнтів з HbA1C \geq 10,5%.</p> <p>Аналізи ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> вибірка рандомізованих пацієнтів (ІТТ): 468 (група, яка отримувала правастатин 40 мг: 111, група, яка отримувала фенофібрат 160 мг: 119 і правафен, комбінація правастатину/фенофібрату 40/160 мг: 238) <input type="checkbox"/> Згідно з протоколом: 436 (група, яка отримувала правастатин 40 мг: 101, група, яка отримувала фенофібрат 160 мг: 114 і правафен, комбінація правастатину/фенофібрату 40/160 мг: 221) <p>Проаналізовано у фазі безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Загалом 386 пацієнтів увійшли до фази безпеки і становили основу популяції для заключного аналізу фази безпеки за методом LOCF (Last Observation Carried Forward; укр.: використання останнього документованого значення). <input type="checkbox"/> Загалом 321 пацієнт завершив усю 52-тижневу фазу безпеки (попередня група, яка отримувала правастатин 40 мг: 78, попередня група, яка отримувала фенофібрат 160 мг: 80 і попередня група, яка отримувала правафен: 163). Для того, щоб представити сукупні результати для всієї фази безпеки, було проведено заключний 52-тижневий аналіз безпеки за методом LOCF щодо групи з 386 пацієнтів, які спочатку увійшли до фази безпеки, додатково до 321 пацієнта, які її завершили.
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета дослідження — оцінити ефективність застосування правастатину 40 мг, фенофібрату 160 мг або правафену (комбінації правастатину та фенофібрату 40/160 мг) щодня протягом 12 тижнів з подальшим відкритим 52-тижневим спостереженням за безпекою застосування правафену для лікування комбінованої гіперліпідемії.</p> <p>Вторинною метою було порівняння безпеки протягом 12 тижнів та довгострокова оцінка безпеки протягом 52 тижнів.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Багатоцентрове, подвійне сліпе, проспективне, повздовжнє, рандомізоване, 12-тижневе дослідження для оцінки безпеки та ефективності щоденного прийому правастатину 40 мг, фенофібрату 160 мг або правафену (комбінації правастатину та фенофібрату 40/160 мг) для лікування комбінованої гіперліпідемії з 52-тижневим відкритим спостереженням за безпекою, протягом якого усі пацієнти отримуватимуть правафен (комбінацію правастатину та фенофібрату 40/160 мг). Дослідження триває 72 тижні, розділені на початкову 8-тижневу фазу відбору, потім 12-тижневу фазу вивчення ефективності та завершується 52-тижневою фазою дослідження безпеки.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 75 років включно на момент прийому препарату, з комбінованою гіперліпідемією в анамнезі: Холестерин ЛПНІЦ \geq 100 мг/дл та/або ТГ \geq 150 мг/дл і \leq 400 мг/дл на</p>

	Тижні 1/Візиті 2 після прийому правастатину 40 мг/добу протягом восьми тижнів, починаючи з Візиту 1.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фенофібрат/правастатин 160/40 мг містить 160 мг фенофібрату та 40 мг правастатину в одній капсулі, яку потрібно приймати один раз на добу перорально під час вечері.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Фаза відбору: Правахол® 40 мг перорально під час прийому їжі ввечері. Фаза ефективності: Або правастатин 40 г та плацебо правафен, або фенофібрат 160 мг та плацебо правастатин, або правафен (комбінація правастатин/фенофібрат 40/160 мг) та плацебо правастатин, приймати перорально під час вечері. Зауважте, що досліджувані препарати були розроблені таким чином, щоб за зовнішнім виглядом не можна було відрізнити досліджувану групу або відрізнити лікувальний препарат від плацебо. Фаза безпеки: Правафен (комбінація правастатин/фенофібрат 40/160 мг), пероральний прийом під час вечері
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	Не публікуються
17. Критерії оцінки безпеки	Не публікуються
18. Статистичні методи	Не публікуються
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 75 років
20. Результати ефективності	Після відкритої 8-тижневої фази відбору, під час якої усі пацієнти були стабілізовані на прийомі правастатину 40 мг/добу, пацієнти, які відповідали усім критеріям включення/виключення, були рандомізовані в три групи в рамках подвійного сліпого 12-тижневого етапу оцінки фази ефективності. Дані аналізували від початкового рівня до візиту 5/тижня 6 та від початкового рівня до кінця фази ефективності, візиту 7/тижня 12. Наступні дані, що відображають зміни від початкового рівня до кінця фази ефективності, були отримані від пацієнтів, які завершили фазу ефективності. ІТТ-популяція • Наприкінці фази ефективності лише в групі, яка отримувала правафен спостерігалось зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності порівняно з вихідним рівнем (-7,0 %, $p \leq 0,001$), порівняно з підвищенням у групі, яка отримувала тільки правастатин (+2,8 %, $p = 0,158$) та групі, яка отримувала тільки фенофібрат (+10,4 %, $p < 0,001$).

- Попарний аналіз зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності, первинної кінцевої точки ефективності, був статистично значущим як для порівняння правафену з правастатином, так і для порівняння правафену з фенофібратом ($p \leq 0,001$).
- Правафен показав зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (-1,1 %, $p = 0,470$), тоді як групи, які отримували фенофібрат і правастатин показали його підвищення (19,0 %, $p < 0,001$ і 3,8 %, $p = 0,083$ відповідно).
- Попарне порівняння груп, які отримували правафен та фенофібрат продемонструвало, що зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності у групі, яка отримувала правафен та підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності у групі, яка отримувала фенофібрат було статистично достовірним ($p \leq 0,001$).
- Загальний холестерин (ЗХС) також знижувався під впливом комбінованої терапії правафеном (-5,3 %, $p < 0,001$), тоді як ЗХС підвищувався в групах, які приймали лише правастатин (+1,4 %, $p = 0,337$) та лише фенофібрат (+8,3 %, $p < 0,001$).
- У групах, які отримували правафен та фенофібрат підвищився рівень ЛПВЩ на 0,8 % ($p = 0,411$) та 2,7 % ($p = 0,046$) відповідно, тоді як у групі, які отримували правастатин рівень ЛПВЩ знизився на -1,8 % ($p = 0,213$). Однак жодна з цих змін не була статистично значущою.
- Комбінована терапія правафеном показала значне зниження рівня тригліцеридів (-19,5 %, $p < 0,001$), більше, ніж у разі застосування тільки фенофібрату (-13,4 %, $p < 0,001$). Правастатин, однак, підвищував рівень тригліцеридів на 12,8 % ($p < 0,001$).
- Більший відсоток пацієнтів досягли своїх терапевтичних цілей щодо зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (+38,2 %) та холестерину ЛПНЩ (+19,3 %) під час застосування комбінованої терапії правафеном, ніж у разі застосування тільки правастатину (+17,1 % і +13,5 %) або тільки фенофібрату (+11,8 % і +4,2 %). Відсоток пацієнтів, які досягли терапевтичних цілей щодо зниження рівня ліпопротеїнів невисокої щільності і ЛПНЩ через 12 тижнів, був вищим у разі застосування правафену (+18,9 %), ніж у разі застосування одного тільки правастатину (+9,9 %) або тільки фенофібрату (+4,2 %). Міжгрупові р-значення становили $< 0,001$ для усіх порівнянь терапевтичних цілей.
- Рівень аполіпопротеїну А1 (АпоА1) значно підвищився в групі, яка отримувала монотерапію фенофібратом (+5,8 %, $p < 0,001$), незважаючи на відсутність статистично значущих змін АпоА1 у групах, які отримували правастатин та правафен, де зміни становили -0,8 % ($p = 0,551$) та +1,2 % ($p = 0,218$), відповідно. Попарно більший приріст АпоА1 у групі, яка отримувала фенофібрат порівняно з групою, яка отримувала правафен був статистично значущим ($p = 0,002$).
- З іншого боку, у групі, яка отримувала правафен спостерігалось статистично значуще зниження аполіпопротеїну В (-11,0 %, $p < 0,001$), тоді як у групі, яка отримувала правастатин зниження було меншим (-2,3 %, $p = 0,249$), а в групі, яка отримувала фенофібрат — невелике підвищення (0,7 %, $p = 0,695$).
- У групі, яка отримувала правафен спостерігалось найбільше зниження медіани високочутливого С-реактивного білка (-21,6 %, $p = 0,064$). У групах, яка отримувала правастатин та фенофібрат спостерігалось менше зниження рівня високочутливого с-реактивного білка (-12,4 %, $p = 0,057$ та -2,4 %, $p = 0,054$ відповідно). Більше зниження рівня високочутливого С-реактивного білка у групі, яка отримувала правафен порівняно з групами, які отримували правастатин

та фенофібрат було статистично значущим, з міжгруповим р-значенням, яке дорівнювало 0,021.

- Невелике, але статистично не значуще зниження 10-річного ризику ІХС спостерігалось в групі, яка отримувала правафен (-0,2 %, $p = 0,339$), тоді як збільшення 10-річного ризику спостерігалось в групі, яка отримувала лише фенофібрат (0,7 %, $p = 0,015$), і в групі, яка отримувала правастатин (0,3 %) ($p = 0,271$).

Вибірка пацієнтів, які виконали вимоги протоколу

- Наприкінці фази ефективності лише в групі, яка отримувала правафен спостерігалось зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності порівняно з вихідним рівнем (-7,2 %, $p \leq 0,001$), порівняно з підвищенням у групі, яка отримувала тільки правастатин (+2,4 %, $p = 0,249$) та групі, яка отримувала тільки фенофібрат (+10,5 %, $p < 0,001$). Попарне зниження рівня холестеринів ліпопротеїнів невисокої щільності у групі, яка отримувала правафен було статистично значущим порівняно з двома іншими групами лікування з $p \leq 0,001$ для кожного порівняння.

- Тільки в групі, яка отримувала правафен спостерігалось зниження рівня холестерину ЛПНЩ (-0,7 %, $p = 0,684$). У групах пацієнтів, які отримували фенофібрат та правастатин спостерігалось підвищення рівня холестерину ЛПНЩ (19,6 %, $p < 0,001$ та 3,2 %, $p < 0,166$ відповідно).

- Попарний аналіз зниження рівня холестерину ЛПНЩ у групі, яка отримувала правафен та підвищення холестерину ЛПНЩ у групі, яка отримувала фенофібрат був статистично значущим ($p \leq 0,001$).

- Загальний холестерин (ЗХС) також знижувався під впливом комбінованої терапії правафеном (-5,4%, $p < 0,001$), тоді як ЗХС підвищувався в групах, які отримували тільки правастатин (+0,9%, $p = 0,564$) або тільки фенофібрат (+8,4%, $p < 0,001$).

- У групах пацієнтів, які отримували правафен та фенофібрат підвищували рівень ЛПВЩ на 0,9% ($p = 0,387$) та 2,9 % ($p = 0,034$) відповідно, тоді як у групі, яка отримувала правастатин рівень ЛПВЩ знижувався на -2,4 % ($p = 0,098$). Попарний аналіз, що порівнює підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у групі, яка отримувала правафен та зниження в групі, яка отримувала правастатин, був статистично значущим ($p \leq 0,024$).

- Під час терапії правафеном виявилось значне зниження рівня тригліцеридів (-20,8 %, $p < 0,001$), більше, ніж під час застосування тільки фенофібрату (-15,0 %, $p < 0,001$). Правастатин, однак, підвищував рівень тригліцеридів на 13,9 % ($p < 0,001$).

- Попарний аналіз, що порівнює зниження рівня тригліцеридів у групі, яка отримувала правафен та підвищення в групі, яка отримувала правастатин, був статистично значущим ($p \leq 0,001$).

- Більший відсоток пацієнтів досягли своїх терапевтичних цілей щодо зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (38,0 %) та холестерину ЛПНЩ (19,0 %) під час застосування правафену, ніж під час застосування правастатину (17,8 % і 14,9 %) або фенофібрату (12,3 % і 4,4 %). Майже вдвічі більше пацієнтів досягли обох терапевтичних цілей під час застосування правафену (18,6 %), ніж під час застосування тільки правастатину (10,9 %), і більш ніж у чотири рази більше, ніж під час застосування тільки фенофібрату (4,4 %).

- Порівняно з двома іншими групами лікування, група пацієнтів, які отримували правафен досягла своєї первинної терапевтичної мети —

	<p>зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності — з міжгруповою статистичною значущістю $p < 0,001$ та вторинної мети — зниження рівня холестерину ЛПНЩ — з міжгруповою значущістю $p = 0,002$. Досягнення обох терапевтичних цілей (зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності і холестерину ЛПНЩ) у групі, яка отримувала правафен також було статистично значущим порівняно з двома іншими групами лікування з $p < 0,001$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аполіпопротеїн А1 підвищився на 6,2 % у групі, яка отримувала фенофібрат ($p < 0,001$) і на 1,4 % у групі, яка отримувала правафен ($p = 0,172$) порівняно зі зниженням на -1,0 % у групі, яка отримувала правастатин ($p < 0,491$). • Рівень аполіпопротеїну В (АпоВ) знизився в середньому на -10,8 % ($p < 0,001$) у групі, яка отримувала правафен порівняно з меншим зниженням у групі, яка отримувала правастатин (-2,3 %, $p = 0,264$) і підвищенням у групі, яка отримувала фенофібрат (0,9 %, $p = 0,629$). • У разі попарного порівняння зниження рівня АпоВ у групі, яка отримувала правафен було статистично значущим як порівняно із меншим зниженням у групі, яка отримувала правастатин, так і з підвищенням у групі, яка отримувала фенофібрат, водночас $p \leq 0,001$ для обох порівнянь. • У групі, яка отримувала правафен спостерігалось найбільше зниження медіани високочутливого С-реактивного білка (-24,0 %, $p = 0,072$). У групах пацієнтів, які отримували правастатин та фенофібрат спостерігалось менше зниження середнього рівня високочутливого С-реактивного білка (-10,1 %, $p = 0,093$ та 4,3 %, $p = 0,063$ відповідно). Більше зниження рівня високочутливого С-реактивного білка у групі, яка отримувала правафен порівняно з групами, які отримували правастатин та фенофібрат було статистично значущим, з міжгруповим р-значенням, яке дорівнювало 0,013. • У групі лікування правафеном спостерігалось зниження 10-річного ризику ІХС на -0,2 % ($p < 0,454$), тоді як у групах лікування правастатином і фенофібратом спостерігалось невелике збільшення (0,4 %, $p = 0,189$ і 0,7 %, $p = 0,016$ відповідно). • Попарне порівняння між зниженням 10-річного ризику ІХС під час застосування правафену та підвищенням 10-річного ризику ІХС під час лікування фенофібратом було статистично значущим ($p = 0,006$).
21. Результати безпеки	<p>Загалом в учасників дослідження, які застосовували правастатин, було зареєстровано 118 небажаних явищ — незалежно від того, чи були вони пов'язані з лікуванням, чи ні, — що в середньому становило 1,04 небажаного явища на одного учасника. В учасників дослідження, які застосовували фенофібрат, загалом було зареєстровано 134 небажаних явищ, що в середньому становило 1,10 небажаного явища на одного учасника. У групі, яка отримувала комбіноване лікування правафеном, було зареєстровано загалом 280 небажаних явищ, що в середньому становило 1,17 небажаного явища на одного учасника.</p> <p>Найпоширенішими небажаними явищами, пов'язаними з лікуванням, що призводили до передчасного припинення участі в дослідженні, були зниження швидкості клубочкової фільтрації (1,7 %), порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканин (1,5 %) і шлунково-кишкові розлади (1,5 %).</p> <p>Після фази оцінки ефективності дослідження було проведено відкриту 52-тижневу фазу оцінки безпеки з аналізами на 24, 36, 48 і 52 тижнях. Безпеку оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, фізикальним обстеженням, життєво важливими показниками та</p>

	<p>лабораторними показниками з приділенням особливої уваги до підвищення рівня креатиніну, креатинфосфокінази (КФК), трансаміназ та зниження швидкості клубочкової фільтрації.</p> <p><u>52-тижневий аналіз фази оцінки безпеки</u></p> <p>З 386 пацієнтів, які увійшли до 52-тижневої фази оцінки безпеки, у 251 (65 %) пацієнта виникло щонайменше одне небажане явище, 62 пацієнти (16,1 %) мали небажані явища, що вважалися пов'язаними з лікуванням. До завершення 52-тижневої фази оцінки безпеки 25 пацієнтів (6,5 %) припинили участь у дослідженні через виникнення небажаних явищ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати фази оцінки ефективності цього дослідження підтверджують висновки досліджень, що описують синергічні терапевтичні переваги конкретних комбінацій статинів та фібратів.</p> <p>У цьому дослідженні під час оцінки лабораторних та клінічних параметрів безпеки не було виявлено жодних занепокоєнь щодо безпеки лікування досліджуванним препаратом. Правафен продемонстрував безпеку для довготривалого лікування і добру переносимість пацієнтами протягом 64 тижнів (для пацієнтів, рандомізованих на отримання правафену під час фази оцінки ефективності дослідження). Протягом усього дослідження не повідомлялося про випадки рабдоміолізу або міопатії, а також жодного випадку, що відповідає критеріям правила Хая для потенційної гепатотоксичності.</p> <p>За результатами вимірювань ключових параметрів безпеки для цього класу препаратів було встановлено, що лікування комбінованою терапією правафеном не викликало жодних причин для занепокоєння. Наприкінці 12-тижневої фази дослідження ефективності та наприкінці 52-тижневої фази дослідження безпеки не було виявлено статистично значущої різниці в кількості небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, між групами, які отримували правастатин, фенофібрат і правафен.</p> <p>Особлива комбінація правастатину та фенофібрату, що міститься в препараті правафен, має стільки терапевтичних переваг з незначним ризиком виникнення оборотних небажаних побічних ефектів, що її можна вважати найкращою терапевтичною альтернативою для лікування гіперліпідемії в більшості клінічних випадків.</p>

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ №12
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПРАВАФЕН
2. Заявник	ТОВ "ВОРВАРТС ФАРМА", Україна
3. Виробник	С.М.Б. Технолоджі С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Двостороннє, рандомізоване, подвійне сліпе, подвійне імітоване паралельне дослідження III фази для порівняння терапевтичної ефективності однієї комбінації (фенофібрат/правастатин 160–40 мг) з правастатином 40 мг протягом 12 тижнів, з подальшою відкритою фазою оцінки безпеки тільки однієї комбінації протягом 52 тижнів у пацієнтів з високим ризиком та комбінованою гіперліпемією. SMB-FEPRA-SD084
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III (Дослідження ефективності/безпеки)
7. Період проведення клінічного випробування	З 23 жовтня 2003 року (перше включення) до 27 вересня 2006 року (останній контрольний візит)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	41 активний центр: 26 у Франції 10 у Польщі і 5 у Бельгії
9. Кількість досліджуваних	Усього було відібрано 480 пацієнтів, 248 пацієнтів були рандомізовані з метою отримання 211 пацієнтів, які завершили дослідження. - Проаналізовано у фазі ефективності (V1-V4): <i>Оцінка безпеки:</i> 248 пацієнтів (з групи, яка отримувала фенофібрат/правастатин 160–40 мг: 123, з групи, яка отримувала ПРАВАЗИН® 40 мг: 125)

	<p><i>Аналізи ефективності:</i> <u>вибірка рандомізованих пацієнтів (ІТТ):</u> 239 пацієнтів (з групи, яка отримувала фенофібрат/правастатин 160–40 мг: 120, з групи, яка отримувала ПРАВАЗИН® 40 мг: 119)</p> <p><u>Згідно з протоколом:</u> 209 пацієнтів (з групи, яка отримувала фенофібрат/правастатин 160–40 мг: 101, з групи, яка отримувала ПРАВАЗИН® 40 мг: 108)</p> <p>- Проаналізовано у фазі безпеки (В4–В9): <i>Оцінка безпеки:</i> 224 пацієнти</p> <p><i>Аналізи ефективності:</i> <u>ІТТ:</u> 223 пацієнти</p> <p><u>Згідно з протоколом:</u> 181 пацієнт</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Продемонструвати перевагу ефективності комбінації фенофібрату/правастатину 160–40 мг порівняно з правастатином 40 мг у пацієнтів з високим судинним ризиком за визначенням NCEP АТР ІІІ із комбінованою гіперліпідемією та оцінити безпеку комбінованого препарату.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване паралельне 12-тижневе дослідження ІІІ фази з подальшою 52-тижневою фазою безпеки тільки однієї комбінації.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з високим судинним ризиком за визначенням NCEP АТР ІІІ (множинні фактори ризику, які визначають 10-річний ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) >20 %, або наявності самої ішемічної хвороби серця, або інших клінічних форм атеросклеротичного захворювання, або цукрового діабету) з комбінованою гіперліпідемією, чоловіки та жінки віком від 18 років і старше.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фенофібрат/правастатин 160–40 мг, одна капсула, яку приймають один раз на добу перорально, містить 160 мг фенофібрату та 40 мг правастатину
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ПРАВАЗИН® 40 мг, одна таблетка, яку приймають один раз на добу перорально, містить 40 мг правастатину
15. Супутня терапія	Не проводилась
16. Критерії оцінки ефективності	площа під кривою «концентрація — час», екстрапольована до нескінченності (AUC_{∞}), площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу t (AUC_t), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час для досягнення C_{max} в плазмі крові (t_{max}) та період напіввиведення ($t_{1/2}$)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, фізикальне обстеження, показники лабораторних аналізів та показники життєво важливих функцій
18. Статистичні методи	Міжгрупові порівняння з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених даних фармакокінетичних параметрів у 36 учасників, які підлягали оцінці. Оцінка базувалася на концентрації фенофіброєвої кислоти та правастатину.
19. Демографічні показники досліджуваної	480 пацієнтів було обстежено ґрунтуючись на встановлених критеріях включення і виключення. На вихідному етапі (тиждень 0) 248 пацієнтів

<p>популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>(популяція для аналізу безпеки) були рандомізовані в одну з двох груп фази ефективності, тобто комбінацію фіксованої дози фенофібрату/правастатину 160–40 мг або референтного препарату (ПРАВАЗИН® 40 мг). Наприкінці фази ефективності (тиждень 12) усі пацієнти приймали фенофібрат/правастатин 160–40 мг (пацієнти, які завершили еталонне лікування, були переведені на фенофібрат/правастатин 160–40 мг).</p> <p>Дев'ять пацієнтів (3, яким було призначено комбінацію фенофібрату/правастатину 160–40 мг та 6, яким був призначений ПРАВАЗИН® 40 мг) були виключені з популяції ІТТ (239 пацієнтів), оскільки вони не досягли рівня лабораторної оцінки В2. Порухення протоколу та/або відмова від участі у дослідженні були зафіксовані під час фази ефективності у 30 пацієнтів, унаслідок чого група пацієнтів, які завершили участь у дослідженні відповідно до протоколу (РР) становила 209 пацієнтів.</p> <p>На початковому етапі демографічні параметри та фактори серцево-судинного ризику були подібними між групами лікування.</p> <p>Прихильність до лікування, що ґрунтується на обліку кількості повернутих капсул становила щонайменше 95 % на будь-якій фазі аналізу для будь-якої групи лікування.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність комбінації фенофібрату/правастатину 160–40 мг, продемонстрована протягом 12-тижневої фази ефективності, зберігалася і після 52 додаткових тижнів застосування комбінації щодо рівнів ліпопротеїнів невисокої щільності, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів, загального холестерину, АпоА₁, АпоВ, співвідношення АпоВ / АпоА₁ та фібриногену.</p> <p>Загалом покращення (подібне до того, що було отримане під час застосування комбінації протягом фази ефективності) цих параметрів ефективності протягом 52-тижневої фази безпеки спостерігалось у пацієнтів, які перейшли із застосування одного лише правастатину 40 мг на застосування комбінації фенофібрату/правастатину 160–40 мг після 12-тижневої фази ефективності.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Профіль безпеки, оцінений щодо частоти виникнення небажаних явищ та лабораторних показників, був прийнятним для усіх груп лікування на усіх фазах аналізу.</p> <p>Протягом 12-тижневої фази ефективності частота виникнення небажаних явищ була подібною у групі, яка отримувала фенофібрат/правастатин 160–40 мг (36,6 %) порівняно з групою, яка отримувала ПРАВАЗИН® 40 мг (32,0 %). У двадцяти п'яти пацієнтів (10,1 %) виникли небажані явища, пов'язані з досліджуваним лікуванням: 13 пацієнтів приймали фенофібрат/правастатин 160–40 мг, а 12 пацієнтів — ПРАВАЗИН® 40 мг. Найчастішими небажаними явищами були гіпертензія, головний біль і м'язові спазми, водночас головний біль і м'язові спазми були пов'язані з досліджуваними препаратами.</p> <p>У семи пацієнтів (2,8 %) виникли серйозні небажані явища (СНЯ): 5 пацієнтів (5 випадків СНЯ) у групі, яка отримувала фенофібрат/правастатин 160–40 мг та 2 пацієнти (3 випадки СНЯ) у групі, яка отримувала ПРАВАЗИН® 40 мг. Лише 1 випадок СНЯ (біль у м'язах) розглядався як такий, що може бути пов'язаний із застосуванням фенофібрату/правастатину 160–40 мг, і це призвело до відміни препарату. У подальшому звіті дослідник змінив діагноз з «м'язового болю» на «ревматичну поліміалгію» і зазначив, що симптоми, ймовірно, не пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату.</p> <p>Протягом 52-тижневої фази безпеки повідомлялося про 274 випадки розвитку небажаних явищ, з яких 33 (12,0 %) були пов'язані із застосуванням фенофібрату/правастатину 160–40 мг. Найчастішими небажаними явищами</p>

	<p>були біль у спині та артеріальна гіпертензія. Підвищення рівня трансаміназ, біль у верхній частині живота та нудота були найчастішими небажаними явищами, пов'язаними із застосуванням цієї комбінації препаратів. У трьох пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АсАТ та/або АлАТ > 3 ВМН. У такої самої кількості пацієнтів спостерігалось підвищення рівня КФК > 3 ВМН. У дванадцяти пацієнтів (5,4 %) виникли серйозні небажані явища (19). Жодне з них не було пов'язане з досліджуваним препаратом (фенофібрат/правастатин 160–40 мг). П'ять пацієнтів (2,2 %) були виведені з дослідження через розвиток небажаних явищ.</p> <p>Під час дослідження не повідомлялося про міопатію або рабдоміоліз. Під час дослідження не було зареєстровано летальних випадків. Під час цього дослідження не було виявлено клінічно значущих відмінностей у лабораторних показниках, показниках життєдіяльності, фізикальному обстеженні та параметрах ЕКГ між групами лікування. Частота аномальних знахідок була зіставною між методами лікування.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Комбінація препаратів фенофібрат/правастатин 160–40 мг у пацієнтів з високим ризиком і комбінованою гіперліпідемією призвела до додаткового покращення ліпопротеїнового профілю порівняно з монотерапією препаратом ПРАВАЗИН® 40 мг.</p> <p>Комбінація препаратів фенофібрат/правастатин (160–40 мг на добу) добре переносилася, а профіль безпеки був подібний до профілю безпеки препарату ПРАВАЗИН® (40 мг на добу). Однорічне лікування препаратами фенофібрат/правастатин 160–40 мг не викликало жодних суттєвих занепокоєнь щодо безпеки застосування цієї комбінації.</p>

Повноважний представник:



Кузьменко Т.А.